

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912. — N° 52

RAPPORTS DU FOIE

AVEC LA

COAGULATION DU SANG

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SUBSTANCE ANTICOAGULANTE SECRÉTÉE PAR LE FOIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 Décembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul AUBRIOT

Né à Bar-le-Duc (Meuse), le 6 Juin 1888.

Elève à l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Décembre 1911



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912. — N° 52

RAPPORTS DU FOIE

AVEC LA

COAGULATION DU SANG

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SUBSTANCE ANTICOAGULANTE SÉCRÉTÉE PAR LE FOIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 Décembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul AUBRIOT

Né à Bar-le-Duc (Meuse), le 6 Juin 1888.

Elève à l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Décembre 1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE
PIERRET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JABOULAY
Clinique des maladies mentales	FABRE
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Physique médicale	X..
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie	BEAUVISAGE
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	TESTUT
Pathologie et Thérapeutique générales	RENAUT
Anatomie pathologique	MORAT
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée	COURMONT (P.)
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique	X...
Pharmacologie	LACASSAGNE
	COURMONT (J.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,
Pathologie externe	VALLAS,
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, ag.
Accouchements	COMMANDEUR —
Matière médicale	MOREAU —
Embryologie	REGAUD, —
Anatomie topographique	PATEL —
Botanique	BRETIN —
Chirurgie expérimentale	VILLARD —
Clinique infantile	MOURIQUAND —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC	J. LEPINE	NOGIER	TAVERNIER
REGAUD	LESIEUR	LATARGET.	CADE
COMMANDEUR	Etienne MARTIN	BRETIN	MOURIQUAND
GAJET	LAROYENNE	LERICHE	ARLOING (F.)
NEVEU-LEMAIRE	VORON	THÉVENOT	GUILLEMARD
PATEL			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MORAT, Président ; DOYON, Assesseur ;

MM. MOREL et LATARJET, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A la Mémoire
DE MON GRAND-PÈRE

*Sa vie, toute de travail, de droiture, de
bonté, est pour moi un exemple.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Je dédie ces pages, trop faible hommage
d'infinie tendresse et d'affectueuse
reconnaissance.*

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-P. MORAT

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine
de Lyon.

Il n'a pas dédaigné de s'intéresser à mes efforts. Il me donne aujourd'hui une nouvelle preuve de sa bienveillance en acceptant la présidence de ma thèse. De tout cela, je lui exprime ma respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DOYON

Professeur-Adjoint de Physiologie à la Faculté de Médecine
de Lyon.

*Le meilleur de ce travail est de lui. Il m'a
toujours accueilli avec une extrême bonté
et m'a fait le grand honneur de me con-
fier l'exposé de ses dernières recherches.
Qu'il soit persuadé de ma très profonde
et sincère reconnaissance.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR POLICARD

Chef des travaux de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lyon

*Par ses bienveillants encouragements et ses
précieux conseils il m'a bien souvent fa-
cilité ma tâche. Je l'en remercie de tout
cœur et le prie de croire à ma très vive et
respectueuse sympathie.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAMBERT

de la Faculté de Médecine de Nancy.

*Hommage de très sincère gratitude pour les
nombreuses marques d'intérêt et de bien-
veillance qu'il n'a jamais cessé de me
donner.*

A MES AMIS

A TOUS CEUX

à qui je dois de la reconnaissance.

BUT DU TRAVAIL

Cette thèse a pour but de résumer et de coordonner les recherches récentes concernant l'antithrombine hépatique, particulièrement celles qui ont été faites à Lyon, par M. DOYON ou par ses collaborateurs, à son instigation et sous sa direction.

RAPPORTS DU FOIE

AVEC LA

COAGULATION DU SANG

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SUBSTANCE ANTICOAGULANTE SECRÉTÉE PAR LE FOIE

CONDITIONS DE L'INCOAGULABILITÉ

DU SANG CIRCULANT

Le sang circulant possède normalement la propriété de se coaguler lorsqu'on l'extrait des vaisseaux et qu'on l'abandonne à lui-même. Il peut perdre cette propriété *in vivo* dans deux circonstances au moins, toutes deux du domaine de l'activité hépatique.

1. La première est le *défaut de fibrinogène*.
2. La seconde, la présence dans le sang d'une *substance anticoagulante* d'origine hépatique.

I. Défaut de fibrinogène. — M. DOYON a le premier démontré que l'*ablation du foie* ou les *lésions graves* de cet organe déterminent la disparition du fibrinogène du plasma, et, par conséquent, l'incoagu-

labilité *irréversible* du sang. M. DOYON a prouvé que le foie est nécessaire à la production de la fibrine et probablement sécrète le fibrinogène.

La nécrose du foie et la disparition du fibrinogène du plasma peuvent être provoquées par le phosphore, un sérum hépatotoxique préparé suivant les indications de DELEZENNE, d'autres poisons, etc.

L'action du *chloroforme* est particulièrement intéressante pour les médecins et les chirurgiens. DOYON a démontré que le chloroforme détermine parallèlement l'incoagulabilité du sang et la nécrose du foie. Le plasma recueilli dans ces conditions ne contient plus ou presque plus de fibrinogène. L'action du chloroforme est *indirecte* ; le poison exerce une action élective sur le foie et ne provoque l'incoagulabilité du sang que si le foie est lésé. Une seule et très courte inhalation peut suffire à provoquer la nécrose du foie et l'incoagulabilité. Le fait est exceptionnel. Toutefois, DOYON et POLICARD ont vu que toute anesthésie exerce (chez le chien) une *action nécrosante qui se poursuit après la cessation de l'anesthésie*.

DOYON a constaté, dans un cas, chez le chien, l'incoagulabilité du sang et la nécrose du foie, à la suite de l'administration, pendant *trente-cinq minutes*, de chloroforme par inhalation.

EXPÉRIENCE. — Chien de taille moyenne, âgé de huit à dix ans, paraissant en très bonne santé et remarquablement turbulent. Anesthésie par inhalation de chloroforme pur pendant trente-cinq minutes. Trois échantillons de sang, de 20 grammes chacun environ, sont prélevés le premier jour : le premier, immédiatement avant l'anesthésie ; le

second, immédiatement après; le troisième, deux heures après la cessation de l'anesthésie. On prélève de nouveau plusieurs échantillons de sang le lendemain. Le sang recueilli à ce moment n'a jamais coagulé; il ne contenait plus que des traces de fibrine. Le chien est mort vingt-huit heures après l'anesthésie. Le *foie* était jaune et présentait à l'examen microscopique de la *nécrose de coagulation* très accusée et généralisée. Les reins présentaient de la sclérose corticale et médullaire. Les urines étaient très colorées en jaune orangé; elles contenaient de l'albumine et des quantités considérables d'urobiline; réaction de Gmelin nette, mais peu accusée.

Il est possible que l'existence de lésions rénales anciennes explique la gravité des accidents post-anesthésiques du chloroforme chez le chien dont il s'agit. Dans d'autres expériences, M. DOYON a constaté, le lendemain de l'anesthésie, une augmentation de la fibrine, augmentation due, comme il a pu s'en assurer par des expériences comparatives, aux prises successives du sang. Toutefois, *il faut être prévenu qu'une anesthésie, relativement courte, peut provoquer l'ictère grave chez un sujet en apparence absolument sain.* Selon M. DOYON, bien des accidents observés par les chirurgiens s'expliquent par l'action élective du chloroforme sur le foie et l'action indirecte de ce poison sur le sang.

Les travaux de M. DOYON ont été confirmés d'une manière générale en ce qui concerne l'origine du fibri-nogène par NOLF.

Tout récemment, MM. WHIPPLE et HURWITZ ont publié un travail dont les résultats sont également absolument concordants. Ces auteurs affirment que,

chez le chien, toute anesthésie chloroformique un peu prolongée provoque des lésions hépatiques et une baisse concomitante de la teneur en fibrinogène du sang. Le fibrinogène peut disparaître; il réapparaît au fur et à mesure que le foie répare ses lésions. MM. WHIPPLE et HURWITZ considèrent la teneur du sang en fibrinogène comme un excellent indice de l'activité hépatique, et concluent nettement que le fibrinogène prend naissance dans le foie, ou, tout au moins, que la production du fibrinogène dépend étroitement de l'activité du foie. Ces auteurs ont parallèlement dosé le fibrinogène dans le sang et suivi, sur le même animal, en prélevant des échantillons successifs, les lésions du foie et leur réparation.

II. Substance anticoagulante. — Le sang peut devenir incoagulable par suite de la présence d'une *substance anticoagulante* d'origine hépatique. La coagulation, dans ce cas, n'est pas abolie, elle n'est que *suspendue*: elle finit toujours par se produire, soit que l'on ajoute un excès de ferment coagulant, soit qu'avec le temps la substance anticoagulante disparaisse.

SUBSTANCE ANTICOAGULANTE D'ORIGINE HÉPATIQUE

Le foie sécrète une substance anticoagulante connue sous les noms d'*antithrombine* ou d'*antithrombosine*.

Notre travail a principalement pour but de préciser certaines conditions expérimentales dans lesquelles apparaît cette substance et les propriétés qui la caractérisent.

1. — ÉVOLUTION DE LA QUESTION

Les premières notions datent de SCHMIDT-MULHEIM et concernent l'action de la peptone.

Cet auteur a démontré que la peptone détermine l'incoagulabilité du sang lorsqu'elle est injectée dans les veines, mais qu'elle est inactive *in vitro*.

ALBERTONI observa le même fait indépendamment et simultanément, chez le chien, et nota de plus son peu d'intensité chez d'autres animaux (lapin, brebis).

FANO confirma ces résultats et démontra véritablement l'existence d'une substance anticoagulante en rendant incoagulable *in vitro* le sang du lapin, à peu près réfractaire, par addition de sang de chien injecté de peptone.

Je rappellerai à grands traits les principales étapes de la question.

Il faut citer tout d'abord le nom de CONTEJEAN qui a le premier pensé à un véritable processus sécrétoire déclenché par le contact de la peptone. Se basant sur ce fait que l'extirpation du foie et de la masse intestinale est loin d'entraver totalement l'action de la peptone ; et que, sous l'influence de cette dernière, il se constitue dans ces conditions « un coagulum boueux, fluctuant, qui se liquéfie en quelques heures », il admet que le foie et la masse intestinale sont le siège prépondérant, mais *non exclusif*, du processus, la réaction étant, en somme, banale et qualitativement la même au niveau de toute cellule de l'organisme. GLEY et PACHON, par des expériences d'ablation, de destruction chimique du foie, de ligature de son pédicule lymphatique, arrivent à conclure à l'intervention spécifique du foie dans le phénomène.

La preuve décisive que la peptone agit par l'intermédiaire du foie a été donnée par DELEZENNE.

Si on fait circuler à travers un foie de chien une solution de peptone, on recueille par les veines sus-hépatiques un liquide doué de propriétés anticoagulantes sur le sang *in vitro*.

La même expérience répétée avec d'autres organes isolés (rein, rate) donne des résultats négatifs.

II. — QUESTIONS EN SUSPENS

1° Les conditions de la formation de l'antithrombine sous l'influence de la peptone étaient très obscures. — DELEZENNE a montré que

pour donner un liquide actif, la peptone doit circuler à ravers le foie *mélée à du sang*. Jamais il n'a pu obtenir un liquide actif, soit en faisant circuler à travers le foie de l'eau salée additionnée ou non de peptone, soit en broyant du foie avec de la peptone et du sang. DELEZENNE signale cependant que l'antithrombine peut apparaître si on injecte dans le foie isolé et préalablement lavé, certains *extraits d'organes*, du *sang défibriné* ou du *sérum*. Ultérieurement, NOLF a prouvé que la *globuline* et l'*albumine du sérum* produisent, quand on les injecte brusquement dans les veines du chien, les effets de la propeptone. D'après CAMUS et GLEY, les injections intraveineuses de *sérum de chien* ne modifient pas à coup sûr la coagulation du sang ; elles déterminent quelquefois un retard notable de ce phénomène.

Tout le monde admet l'*origine hépatique*, mais on ne connaissait ni la part du sang ni celle du foie dans l'apparition de l'antithrombine.

PACHON, dans la thèse de LE MOAL affirme que l'*intégrité* anatomique et fonctionnelle du foie est nécessaire à l'apparition de l'antithrombine : le phénomène, pour ces auteurs, est donc intimement hépatique et d'*ordre vital, non fermentatif*. De même qu'à DELEZENNE, le *lavage du foie* avec une solution saline ne donne pas d'antithrombine à HORNEFFER. Selon ce dernier auteur, le sang qu'il fait circuler à travers le foie doit se rapprocher autant que possible du sang circulant ; le rôle capital est joué par la *vitalité* du foie. La dimi-

nution de cette vitalité abaisse le pouvoir anticoagulant des liquides de circulation, et c'est en la compromettant que les liquides plus ou moins différents du sang complet ou frais n'ont pas d'action sur la formation de l'antithrombine.

On a pensé à un rapport entre la formation de l'antithrombine et la destruction des globules du sang, notamment des globules blancs. Il est certain que la sécrétion de l'antithrombine constitue un *processus de défense* de l'organisme contre l'apparition du fibrin-ferment. Toutefois le problème présente encore bien des obscurités.

M. NOLF estime que « la propeptone, en se mélangeant au sang, augmente sa coagulabilité. Il en résulte une coagulation partielle qui se limite à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales. Cette apposition de fibrine excite les cellules endothéliales à sécréter leurs produits spécifiques..... Dans l'aire hépatique, c'est une sécrétion d'antithrombosine que l'on constate. »

2° On ne savait rien ou presque rien de la **nature et des propriétés de l'antithrombine**. Cependant DELEZENNE avait montré que la substance anticoagulante n'était pas détruite par chauffage du plasma de peptone hépatique à 100 degrés. Il n'avait pu réussir malgré ses tentatives à l'isoler, par suite, pensait-il, de son entraînement, au cours des manipulations, dans la précipitation des albuminoïdes, auxquels elle adhère fortement,

CAMUS, portant le résidu sec du plasmapeptonique à l'étuve à 140 degrés n'avait pu même atténuer son activité.

On savait en outre qu'elle était diffusible et filtrable, mais que cependant le fœtus était à l'abri de son action, le placenta formant barrière absolue (WERTHEIMER et DELEZENNE).

Selon NOLF la coagulation la fait disparaître complètement et définitivement. Une expérience unique de GLEY lui avait permis de penser qu'elle est active vis-à-vis du lait.

A. — SUBSTANCES CAPABLES DE PROVOQUER LA FORMATION D'ANTITHROMBINE

On sait que toutes les *peptones* du commerce ne sont pas actives.

On connaît d'autre part un grand nombre de substances qui agissent à la façon des *peptones* (*lait, toxines microbiennes et végétales, venins, extraits d'organes*).

M. Doyon en a fait connaître quelques-unes parmi lesquelles des substances chimiquement définies : *atropine, bile, sels biliaires, crépitine*¹, *extrait de gui*.

Il a démontré que certaines substances (*atropine, bile, sels biliaires*) ne provoquent chez l'animal vivant la formation d'antithrombine que si elles pénètrent par la *veine porte* ou le *canal excréteur du foie*. Ces substances sont donc *inactives* non seulement *in vitro*, mais aussi lorsqu'elles pénètrent dans l'organisme vivant par une *veine de la circulation générale*.

Il a prouvé de plus que les substances qui agissent, quel que soit le vaisseau par lequel elles pénètrent (*peptone, crépitine*), agissent cependant à des doses

¹ Substance végétale vaso-dilatatrice extraite par CH. RICHEL d'une Euphorbiacée américaine, *Hura crepitans*.

infiniment moindres si l'injection a lieu dans la veine porte ou le canal cholédoque que dans le cas où l'injection est faite dans une veine de la circulation générale.

Nous étudierons avec quelques détails l'action de l'atropine.

L'**atropine** (sulfate neutre) peut déterminer chez le chien l'incoagulabilité du sang, une baisse considérable de la pression artérielle et la narcose. L'atropine agit par l'intermédiaire du foie. Son action ne se manifeste que si le poison est injecté dans une veine mésaraïque et ne s'accompagne jamais d'une destruction de globules blancs. Le sang des veines sus-hépatiques devient incoagulable avant le sang artériel. L'atropine agit à la dose de 1 centigramme par kilogramme d'animal. La phase pendant laquelle le sang circulant est incoagulable peut durer plusieurs heures ; le sang recueilli peut rester liquide pendant plusieurs jours (DOYON et KAREFF).

Même injectée dans une veine mésaraïque, l'atropine a des effets inconstants. L'atropine détermine *régulièrement* l'incoagulabilité du sang, la baisse de la pression artérielle et la narcose, d'ailleurs souvent légère, lorsque le poison est injecté, avec un peu de brusquerie, dans le canal cholédoque, à la dose de 1 à 2 centigrammes par kilogramme d'animal. Des doses égales d'atropine sont inactives, injectées dans une veine jugulaire ; des doses égales ou beaucoup plus considérables sont inactives *in vitro*.

EXPÉRIENCES. — a) Chien de 21 kilogrammes : Trois échantillons de 60 grammes de sang carotidien sont reçus, le premier sur 30 centimètres cubes d'une solution aqueuse de sulfate neutre d'atropine à $1/30$, le deuxième sur 15 centimètres cubes, le troisième sur 7 cc. 5 de la même solution. Les liquides étant mélangés, les échantillons coagulent : le premier en treize minutes, le deuxième en huit minutes, le troisième en cinq minutes.

b) Chien de 10 kilogrammes : Un échantillon de sang carotidien de 40 centimètres cubes est reçu le 14 janvier sur 40 centimètres cubes d'une solution aqueuse de sulfate neutre d'atropine à $0,5/180$, la coagulation se produit en six minutes. Du sang recueilli par l'autre carotide cinq minutes après l'injection de 40 centimètres cubes de la même solution dans le canal cholédoque, est encore liquide le 16 janvier. On le trouve épaissi, renfermant des caillots mous, le 17 au matin.

c) Chien de 7 kilogrammes : On injecte dans la veine jugulaire 28 centimètres cubes d'une solution de sulfate neutre d'atropine à $1/180$. Du sang carotidien, recueilli cinq minutes plus tard, coagule en quatre minutes.

(Doyon).

L'action indirecte de l'atropine par l'intermédiaire du foie découle aussi de l'expérience suivante :

On injecte de l'atropine à un chien dans une veine jugulaire et on dérive le sang carotidien de ce chien dans le foie isolé d'un chien préalablement tué par la saignée et la section du bulbe. Le sang du premier chien reste coagulable tant qu'il n'a pas traversé le foie isolé; au sortir du foie isolé, il est incoagulable et possède la propriété d'empêcher *in vitro* du sang normal de coaguler.

L'expérience nécessite deux chiens. On place sur un premier chien (21 kilogrammes) une canule dans une carotide. La canule est reliée à un tube de caoutchouc qui

servira à conduire le sang dans la veine porte d'un second chien ; une tubulure latérale permet de recueillir du sang carotidien du premier chien avant le passage de ce liquide à travers le foie du second sujet. Le deuxième chien est saigné à blanc ; pour obtenir le plus possible l'anémie des organes, on sectionne le bulbe. Lorsque le sang ne s'écoule plus, on résèque rapidement les côtes, on découvre le foie ; on place deux canules : l'une dans la veine porte, l'autre dans la veine cave inférieure, au-dessus du foie : une pince est placée au-dessous du foie sur la veine cave inférieure. Dès que tout est prêt, on injecte brusquement une solution concentrée d'atropine (11 centimètres cubes d'une solution à 4 grammes pour 40) dans la jugulaire du premier chien, puis, immédiatement après l'injection, on relie la carotide de ce chien à la veine porte du second chien. On recueille parallèlement des échantillons (de 10 centimètres cubes environ) de sang : 1° Dans la carotide du premier chien, par la tubulure latérale, et 2° au delà du foie du second chien. Tous les échantillons de sang carotidien prélevés avant le passage à travers le foie du second chien coagulent normalement, en cinq ou six minutes ; tous les échantillons recueillis après le passage du sang à travers le foie du second chien restent liquides. De temps en temps, on comprime le tube relié aux veines sus-hépatiques pour provoquer une stase de quelques secondes.

Le sang incoagulable recueilli après la traversée du foie du second chien retarde notablement ou empêche, *in vitro*, la coagulation du sang prélevé à des chiens normaux. Doyon avait déjà constaté dans des expériences antérieures que le sang rendu incoagulable par une injection d'atropine dans une mésaraïque empêche *in vitro* le sang normal de coaguler. Dans un cas, il a injecté à 2 h. 20 dans une mésaraïque, à un chien de 11 kg. 5, 10 centimètres cubes d'une solution contenant 1 gramme d'atropine dans 20 centimètres cubes d'eau. Immédiatement après l'injection, narcose profonde. A 2 h. 25, prise de sang

carotidien; la pression est à peu près nulle, le sang est incoagulable. A 2 h. 45, nouvelle prise de sang. Ce sang ne coagule pas. A 3 h. 15, on ajoute à plusieurs échantillons de ce sang un volume égal de sang normal, d'un autre chien. Tous les échantillons, additionnés ou non de sang normal, étaient encore liquides le lendemain. Le sang du chien normal coagulait en deux ou trois minutes. Le chien atropiné a été sacrifié deux heures et demie après l'injection; malgré la baisse de la pression artérielle et l'incoagulabilité du sang, l'intestin, d'ailleurs rempli de vers, était absolument normal; nulle congestion, pas d'hémorragie.

(Doyon).

L'atropine agit même si le foie du chien sacrifié a été lavé.

EXPÉRIENCE. — On sacrifie un chien de taille moyenne par la saignée et la section du bulbe, on isole le foie et on lave l'organe avec une solution d'eau salée à 9 pour 1.000 à 39 degrés par la veine porte. — Dix minutes après la mort environ, on réunit la veine porte à la carotide d'un chien de 15 kilogrammes. On recueille plusieurs échantillons de sang, de 15 centimètres cubes chacun environ, en aval du foie, puis on injecte brusquement dans la jugulaire du chien vivant 9 centimètres cubes d'une solution d'atropine à 1 sur 10; dès que l'injection est terminée, on recueille une nouvelle série d'échantillons de sang en aval du foie et quelques-uns en amont du foie.

Les échantillons prélevés avant l'injection ont coagulé pour ainsi dire instantanément. L'échantillon pris immédiatement après l'injection a coagulé de même presque instantanément. Tous les autres échantillons, recueillis après l'injection, en aval du foie, sont restés liquides pendant la première journée; cependant il s'est formé, peu après la prise, des traces de fibrine contre le tube à la partie supérieure des échantillons dans les tubes 2 et 3. Le plasma

limpide, incolore, s'est bien séparé. L'échantillon 2 a coagulé le lendemain soir, l'échantillon 3 le surlendemain soir; trois jours après l'expérience, tous les échantillons étaient pris en masse; toutefois le caillot des trois derniers tubes était un peu mou. Les échantillons prélevés après l'injection d'atropine, mais avant le passage à travers le foie, en même temps que les prises 4, 7 et 8, ont coagulé en masse, le premier en dix minutes, les deux autres en moins de trois quarts d'heure. Le chien injecté a paru pendant quelques instants devoir succomber, mais il s'est remis assez rapidement et complètement.

(DOYON).

Au lieu d'injecter l'atropine dans la jugulaire, Doyon a injecté le poison directement dans le tube qui relie la carotide au foie isolé.

EXPÉRIENCE. — On tue par la saignée et la section du bulbe un chien de taille moyenne. On isole rapidement le foie et on relie la veine porte à la carotide d'un chien vivant. On recueille du sang en aval du foie, puis on injecte directement de l'atropine, loin du foie, dans le tube de communication (1 cc. 5 d'une solution à 1 sur 5). On recueille ensuite 14 échantillons, de 15 centimètres cubes environ chacun, en aval du foie. Le sang prélevé avant l'injection en aval du foie a coagulé en deux à trois minutes; le premier échantillon recueilli après l'atropine a coagulé en trois minutes, le second deux heures plus tard. Le lendemain matin, le troisième était coagulé et les quatre derniers présentaient des traces de fibrine. Le surlendemain, tous les échantillons étaient pris en masse. — Pendant l'injection un aide a dérivé un fort échantillon de sang mélangé à l'atropine, avant le passage à travers le foie. Ce sang a coagulé en masse en quelques minutes. — Le foie pesait 354 grammes.

(DOYON).

L'action de l'eau distillée peut être rapprochée de celle de l'atropine. Injectée dans une veine de la circulation générale, l'eau distillée est sans effet sur la coagulabilité du sang. Injectée directement, *dans certaines conditions*, dans le sang qui va irriguer le foie, l'eau distillée provoque la formation d'antithrombine.

EXEMPLE. — Chien de trois ans environ, 12 kilogrammes, à jeun depuis deux jours. Saignée carotidienne, section du bulbe pendant la saignée. On découvre le foie, on place une canule dans la veine porte, une canule dans la veine cave inférieure en aval du foie, puis, pendant que le cœur bat encore, on fait communiquer la veine porte avec une carotide d'un deuxième chien, âgé de huit à dix ans, de 18 kilogrammes, à jeun depuis vingt-quatre heures. Le sang est reçu en aval du foie par échantillons de 30 à 35 centimètres cubes.

B. — SÉCRÉTION DE L'ANTITHROMBINE

SOUS LA SEULE INFLUENCE DU SANG ARTÉRIEL NORMAL

La formation d'antithrombine peut être déterminée *sans lavage préalable, sans addition de substance étrangère*, sous la seule influence du sang artériel.

DOYON sacrifie un chien par la section du bulbe et la saignée. Pendant la saignée même, alors que le cœur bat toujours, il fait passer à travers la veine porte le sang artériel d'un second chien, directement au sortir d'une carotide, au moyen d'un tube aussi court que possible. On reçoit le sang en aval du foie par une canule placée dans la veine cave inférieure. Ce sang coagule seulement après un très long retard et peut retarder considérablement la coagulation d'un sang normal *in vitro* ; il s'est donc chargé pendant son passage à travers le foie d'une substance anticoagulante.

EXPÉRIENCES :

	<i>Echantillons successifs de sang sus-hépatique</i>	<i>Moment de la prise</i>	<i>Moment de la coagulation</i>
	—	—	—
1 ^o	1	22 avril, 3 h. 29	22 avril, 3 h. 36
	2	— —	— — 38
	3	— —	— — 40
	4	— —	— — 42

<i>Echantillons successifs de sang sus-hépatique</i>	<i>Moment de la prise</i>	<i>Moment de la coagulation</i>
5	22 avril, 3 h. 29	22 avril, 3 h. 42
6	— —	— — 45
7	— —	23 avril
8	— —	24 —
9	— —	25 —
10 additionné d'un volume égal de sang normal d'un 3 ^e chien.	— —	24 —

<i>Echantillons successifs de sang sus-hépatique</i>	<i>Moment de la prise</i>	<i>Moment de la coagulation</i>
2 ^o 1	23 avril, 9 h.	quelques minutes après
2	— —	—
3	— —	—
4	— —	le soir du même jour
5	— —	pris en masse le 25.
6	— —	—
7	— —	—
7 bis : 5 centi- mètres cubes de sang addi- tionné de 2 cc. de sérum frais	— —	24 avril
8		pris en masse le 25.
8 bis : addition- né d'un vo- lume de sang normal d'un 3 ^e chien.	— —	24 avril

EXPÉRIENCE 1. — Chien transfusé : 18 kilogrammes, trois à quatre ans, à jeun depuis trois jours; chien transfuseur : 18 kilogrammes, âge moyen, a mangé la veille. Echantil-

lons de sang sus-hépatique de 25 centimètres cubes chacun ; à partir du troisième échantillon, intervalle de cinq à huit secondes entre chaque prise pour provoquer une stase dans le foie qui se distend notablement.

EXPÉRIENCE 2. — Chien transfusé : 12 kilogrammes, moins d'un an, à jeun depuis trois jours ; chien transfuseur : 52 kilogrammes, âgé de douze ans environ, a mangé la veille, les chylifères sont encore légèrement distendus par un liquide faiblement opalescent. — Échantillons de sang sus-hépatique de 25 centimètres cubes, prises séparées par un intervalle de 5 à 8 secondes. Une pince a été placée sur la veine cave inférieure du chien transfusé au-dessous du foie.

Dans les deux expériences il n'existait aucun caillot dans les tubes et les canules au moment de la cessation de l'expérience ; le sang recueilli en amont du foie coagulait normalement. (DOYON).

Influences favorisantes. — L'expérience réussit surtout chez les très jeunes animaux (DOYON). La privation d'aliments paraît aussi être une condition favorable, fait déjà observé par DELEZENNE à propos de la peptone.

Le foie, *isolé et lavé*, puis soumis au passage du sang artériel normal, sécrète de l'antithrombine. En effet, le sang qui a passé à travers le foie dans ces conditions est incoagulable ou ne coagule qu'après de longs retards et possède la propriété d'empêcher *in vitro* le sang normal de coaguler.

EXPÉRIENCE. — On pratique la saignée carotidienne chez un jeune animal (chien de 12 kilogrammes environ). Dès le début de la saignée on sacrifie l'animal par la section du bulbe ; on isole rapidement le foie ; on pose une pince sur

la veine cave inférieure au-dessous du foie; puis on introduit deux canules, l'une dans la veine porte, l'autre dans la veine cave inférieure en aval du foie.

Pendant que le sang s'écoule encore par la carotide, on fait passer rapidement à travers le foie 10 litres à 12 litres d'une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1.000, chauffée à 40 ou 41 degrés; on a soin de comprimer de temps en temps légèrement les lobes hépatiques pour bien chasser le sang; on pose ensuite des pinces en amont et en aval du foie qu'on abandonne en place, très légèrement distendu, à la température du laboratoire.

Trente-cinq minutes après le lavage, on fait passer directement à travers le foie ainsi préparé le sang carotidien d'un second chien. Le sang est reçu, en aval du foie, dans des tubes à essais par échantillons de 20 à 30 centimètres cubes; entre chaque prise, on comprime le tube d'écoulement pendant quelques secondes, de façon à provoquer une courte stase du sang dans le foie. Les deux premiers tubes ne contiennent guère que de l'eau salée.

RÉSULTATS. — Tous les échantillons sont restés liquides le premier jour. Le lendemain matin, les échantillons 4, 5, 6, 7 étaient pris en masse; les échantillons 8, 9, 10 et 11 présentaient quelques caillots mous; le soir, l'échantillon 8 était pris en masse. L'échantillon 9 était pris en bloc le surlendemain matin.

M. Doyon a mêlé, à volume égal, du sang normal et du sang provenant des tubes 9 et 10. Le mélange n'a coagulé en masse que le lendemain. L'effet anticoagulant n'est pas dû au simple mélange du sang incoagulable à du sang normal, car si l'on mêle du sang défibriné (4 volumes) à du sang normal (1 volume), la prise en masse est instantanée, ou tout au moins très rapide. L'action anticoagulante n'est pas, non plus, exercée par l'eau salée. Si l'on mélange, en effet, 1 volume de sang normal à 1 volume d'une solution de chlorure de sodium à 2 pour 1.000, la coagulation du mélange est plus rapide que la coagulation du sang nor-

mal seul. M. Doyon a d'ailleurs constaté que le sang des échantillons 8 et 9 contenait près de 6.000.000 de globules rouges par millimètre cube et, par suite, n'était pas dilué. Le sang carotidien du second chien, prélevé en amont du foie lavé, coagulait en deux minutes. Après la onzième prise, au moment de la cessation de l'expérience, il n'existait aucun caillot dans les canules et dans les tubes de communication. Les prises 10 et 11 ont été faites, alors que déjà une pince avait été placée sur la carotide pour interrompre la circulation.

C. — RÉACTION DU FOIE POST MORTEM

La réaction du foie sous l'influence du seul sang artériel peut s'obtenir avec une grande intensité, même *plus de vingt-quatre heures après le lavage du foie.*

EXPÉRIENCE. — Chien de 14 kilogrammes, âgé de moins d'un an, à jeun depuis trente-six heures. On saigne l'animal par une des carotides. Dès le début de la saignée, on sectionne le bulbe. On enlève rapidement la paroi antérieure du thorax, on découvre le foie, on place une première canule dans la veine porte, une seconde dans la veine cave inférieure en aval du foie.

Pendant la saignée même, alors que le cœur bat toujours, on fait passer à travers le foie 10 litres d'eau contenant 9 pour 1.000 de chlorure de sodium, chauffée à 40 ou 42 degrés. Pendant le lavage, qui dure à peine quinze minutes, on exerce de légères pressions sur le foie. Le foie est abandonné à la température du laboratoire. Vingt-cinq heures après le lavage, on relie au moyen d'un tube de caoutchouc la veine porte du foie préparé à la carotide d'un chien vigoureux, d'âge moyen, à jeun depuis la veille. On fait passer le sang artériel à travers le foie lavé et on recueille, dès le début, le liquide qui s'écoule en aval du foie par échantillons de 25 à 30 centimètres cubes, en ayant soin de mettre un intervalle de cinq à dix secondes entre chaque prise. On s'arrête après la douzième. A ce moment, on rompt la com-

munication entre la carotide et la veine porte. On s'assure qu'il n'existe aucun caillot dans le tube de communication et on recueille un échantillon de sang carotidien. On reçoit ensuite en aval du foie le sang en réserve qui s'écoule encore; prises : 13, 14, 15, 16.

L'échantillon carotidien, prélevé en amont du foie, a coagulé en deux minutes. Tous les échantillons recueillis en aval du foie sont restés liquides. Ils l'étaient encore plus de six jours après la récolte. Cependant, il s'est formé quelques petits caillots, le premier jour dans le tube 1; le second jour dans le tube 2; le troisième dans le tube 3.

Quinze minutes après la récolte, on a dédoublé les échantillons 1, 2, 3, 6, 9, 12 et 15, puis additionné chaque nouvel échantillon d'un volume égal de sang normal, prélevé à un troisième chien dans une carotide. Tous les mélanges sont restés absolument liquides le premier jour; le soir du deuxième jour, tous les mélanges étaient coagulés, sauf le dernier, qui ne s'est pris et encore incomplètement, que le surlendemain. Le sang normal du troisième chien, additionné ou non d'un volume égal d'une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1.000, coagulait en quatre ou cinq minutes.

(DOYON).

EXPÉRIENCE. — Chien de 12 kg. 500, âgé de un à deux ans, à jeun depuis vingt-quatre heures. Le 26 octobre, lavage du foie avec une solution à 9 pour 1.000 de chlorure de sodium, chauffée à 40 degrés. A cet effet : saignée du chien par une des carotides, section du bulbe dès le début même de la saignée, pose d'une canule dans la veine porte, pose d'une autre canule dans la veine cave au-dessus du foie, passage à travers le foie de 10 à 12 litres d'eau salée, alors que le cœur de l'animal bat encore. L'expulsion totale du sang est facilitée par les manœuvres suivantes : de temps en temps, on presse les lobes hépatiques, ou on comprime le tube de sortie des eaux de lavage; dans ce dernier cas, le

foie se gonfle momentanément et expulse plus complètement en s'affaissant ensuite, le sang qu'il contient.

Le foie lavé est abandonné pendant quarante-huit heures dans un endroit frais (10 à 12 degrés). Le 28 octobre, on fait passer à travers l'organe, successivement : d'abord une petite quantité d'eau salée, chauffée à 40 degrés, destinée à entraîner l'antithrombine qui aurait pu se former ; ensuite le sang carotidien d'un fort chien bien nourri, âgé de cinq à six ans ; le sang est dérivé directement par l'intermédiaire d'un tube, aussi court que possible, de la carotide dans la veine porte.

L'eau de lavage a été recueillie en aval du foie dans quatre tubes, par échantillons de 25 à 30 grammes. Les deux premières prises, additionnées chacune d'un volume égal de sang artériel normal, ont coagulé sensiblement dans le même délai qu'un échantillon de sang artériel normal et qu'un échantillon du même sang normal additionné d'une solution d'eau salée n'ayant pas traversé le foie. Le sang carotidien qui a traversé le foie a été recueilli par échantillons de 25 à 30 grammes. Aucun des échantillons n'a coagulé ; cependant, le cinquième jour, lorsque les tubes ont été jetés, on a constaté la présence de très rares et très petits caillots mous. Un des échantillons avait été dédoublé et une partie additionnée d'un volume égal de sang artériel normal : le mélange n'a coagulé que le quatrième jour.

L'atropine, la peptone, l'eau distillée agissent post mortem.

Dorox isole le foie d'un premier chien sacrifié par la saignée et la section du bulbe ; il dérive dans la veine porte du foie isolé le sang carotidien d'un second chien et injecte le *poison* dans le tube qui fait communiquer la carotide à la veine porte.

EXEMPLE. — Un chien de 7 kilogrammes est sacrifié par la saignée et la section du bulbe. Pendant que le cœur bat encore, on isole le foie, on place des canules, l'une dans la veine porte, l'autre dans la veine cave inférieure au-dessus du foie. On relie ensuite immédiatement la veine porte à la carotide d'un autre chien. On recueille deux échantillons de sang en aval du foie, puis on injecte dans le tube qui relie la carotide à la veine porte environ 1 gramme de peptone Witte en solution dans 14 centimètres cubes d'eau.

On recueille ensuite une série d'échantillons de sang en aval du foie, de 15 centimètres cubes environ chacun, en ayant soin, entre chaque prise, de comprimer le tube d'écoulement pendant quelques secondes.

Les deux échantillons recueillis avant l'injection ont coagulé : le premier en quatre minutes, le second en trois minutes. L'échantillon recueilli pendant l'injection a coagulé en trois minutes. Le premier échantillon recueilli après l'injection a coagulé en vingt minutes, le deuxième seulement après quarante-huit heures, les sept derniers se sont pris en masse seulement quatre jours après l'injection. Dès le second jour cependant le sang contenait quelques petits caillots mous qui s'accumulaient au fond des tubes. On a additionné un des échantillons d'un volume de sang normal ; le mélange est resté liquide et a présenté les mêmes particularités que les autres échantillons prélevés après l'action de la peptone.

Au moment où l'expérience a été interrompue, on a prélevé du sang directement dans le tube qui faisait communiquer la carotide à la veine porte ; ce sang a coagulé en deux minutes. Il n'y avait à ce moment aucun caillot dans le tube de communication.

(Doyon).

DOYON a pu obtenir avec la peptone la formation d'antithrombine *six heures et même seize heures* après

la mort du chien. Le foie était lavé, immédiatement après la saignée et la section du bulbe, avec plusieurs litres de solution de chlorure de sodium à 9 pour 1.000, portée à 40 degrés, puis abandonné à la température du laboratoire. Doyon a pu constater l'entraînement de l'antithrombine par le sang aux dépens de foies conservés pendant plusieurs semaines à 8-10 degrés.

D. — INFLUENCE DE LA CONGÉLATION

L'antithrombine se produit dans le foie sous l'influence du sang artériel normal ou du sang peptoné, même si l'organe a été soumis au préalable à une température inférieure à la température de congélation du mercure.

La démonstration comporte les temps successifs suivants :

1° Lavage du foie d'un petit chien avec plusieurs litres d'eau salée à 9 pour 1.000.

2° Vingt-quatre heures après le lavage, le foie est suspendu dans une caisse fermée doublée d'étoffe à l'intérieur. Par une ouverture pratiquée au couvercle, on fait arriver le jet d'une bombe d'acide carbonique liquide jusqu'à ce que la caisse soit complètement remplie de neige bien tassée. Le foie est maintenu dans la caisse au contact de la neige pendant plusieurs heures (seize heures dans un cas). Du mercure placé au centre d'un lobe est parfaitement congelé dans ces conditions. Le foie est ensuite retiré puis abandonné, pendant une journée à la température du laboratoire.

3° Le foie, complètement dégelé, est ensuite soumis au passage : d'abord d'eau salée chauffée à 37 degrés, puis du sang carotidien dérivé directement de l'artère d'un chien

neuf. Le passage de l'eau salée a pour but, d'une part, de réchauffer l'organe, d'autre part, d'entraîner l'antithrombine qui pourrait préexister dans le foie. On fait passer à plusieurs reprises la même eau dans le foie. En ce qui concerne le sang artériel, tantôt on fait passer le sang carotidien sans addition d'aucune substance, tantôt on injecte pendant le passage du sang de la peptone dans le tube qui reliait la carotide à la veine porte.

4° L'eau salée qui a traversé le foie à plusieurs reprises est absolument sans action sur le sang normal *in vitro* ; elle n'empêche pas le sang normal de coaguler. Le sang carotidien, additionné ou non de peptone, qui a traversé le foie, ne coagule pas ou coagule tardivement et incomplètement. De plus, ce sang empêche *in vitro* le sang normal de coaguler. A doses très élevées, le sérum frais détermine la coagulation du sang qui a traversé le foie ; le sérum vieilli est sans action aux mêmes doses.

L'expérience suivante, réalisée avec un foie ayant subi *deux congélations successives*, est particulièrement démonstrative.

Le 9 décembre, lavage, dans les conditions ordinaires, du foie d'un chien de 10 kilogrammes, âgé de trois ans environ, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Le 10, à 8 heures du matin, le foie est placé dans une caisse protégée contre le réchauffement, et congelé au moyen de l'acide carbonique liquide. Le foie est abandonné au contact de la neige bien tassée dans un endroit froid.

Le 11, à 5 heures du soir, la glande est complètement dégelée. A ce moment, elle est soumise à une deuxième congélation, dans les mêmes conditions, au moyen de l'acide carbonique liquide.

Le 12, à 9 heures du matin, le foie est complètement dégelé. A ce moment on fait passer à travers la glande, par la veine porte, le sang artériel directement dérivé de la

carotide d'un chien neuf âgé de six à huit ans, du poids de 15 kilogrammes, à jeun depuis vingt-quatre heures. On recueille le sang en aval du foie, par échantillons de 25 à 30 centimètres cubes. Entre chaque prise, on provoque une légère stase en comprimant le tube de sortie pendant quelques secondes. On prélève d'abord sept échantillons, puis on injecte dans le tube qui relie la carotide au foie excisé une petite quantité d'eau distillée. On recueille de nouveaux échantillons. On interrompt ensuite la communication ; on prélève un échantillon de sang carotidien n'ayant pas traversé le foie, et on recueille tout le sang qui s'échappe du foie excisé.

Les quatre premiers échantillons ont coagulé en masse. Tous les autres échantillons prélevés, soit avant l'injection d'eau distillée, soit après, sont restés liquides. Il ne s'est formé que des traces de fibrine. Deux échantillons ont été additionnés d'un volume égal de sang normal ; le mélange n'a pas coagulé. Cinq jours après l'expérience, les échantillons ont été jetés ; ils étaient encore liquides.

ÉCHANTILLONS SUCCESSIFS	INTERVENTIONS	CONDITIONS PARTICULIÈRES	MOMENT des prises	MOMENT de la coagulation
1			Le 12, à 5 h.	En moins
2			Prises espa-	de
3			cées de 5 se-	15 minutes
4			condes env.	
5				Incoagulable
6				Incoagulable
7		Une partie est additionnée d'un vol. égal de sang artériel normal provenant d'un chien neuf.		Incoagulable
		Une partie est conservée sans addition de sang.		Incoagulable
	Injection rapide de 8 cc. d'eau distillée dans le tube qui relie la carotide au foie excisé.			
8				Incoagulable
9				Incoagulable
	On interrompt la communication entre la carotide et le foie excisé.			
10		Une partie est additionnée d'un vol. égal de sang artériel normal provenant d'un chien neuf.		Incoagulable
		Une partie est conservée sans addition de sang.		Incoagulable
11				Incoagulable
12				Incoagulable
13	Échantillon témoin provenant de la carotide du chien transfuseur.			En moins de 2 minutes

(DOYON).

Non seulement la congélation suivie de décongélation n'est pas un obstacle, mais elle favorise l'entraînement de l'antithrombine hépatique. Cette conclusion ressort aussi des expériences ultérieures faites par M. DOYON avec la collaboration de MM. MOREL et POLICARD à propos de l'extraction directe de l'antithrombine du foie (voyez p. 50).

E. — ENTRAINEMENT DE L'ANTITHROMBINE

PAR DES CIRCULATIONS DE SOLUTIONS SALINES

A TRAVERS LE FOIE

Tous les auteurs qui ont essayé de déceler l'antithrombine dans le foie, soit par extraction directe, soit par lavage, avaient échoué. Tous n'ont pu mettre en évidence que des *coagulines*. HORNEFFER, dans une thèse récente, résume les travaux de ses prédécesseurs et conclut formellement dans le même sens. Voici ses conclusions :

Les extraits aqueux d'organes contiennent une ou plusieurs substances activant énergiquement la coagulation du sang normal *in vitro*. Les organes parenchymateux (foie, poumon) cèdent, lorsqu'on les soumet à des circulations artificielles d'eau salée, une grande partie de leur *coaguline* au liquide de lavage.

L'ébullition prolongée diminue de beaucoup l'action de la coaguline, mais ne la supprime pas tout à fait. De même, après précipitation par de fortes doses d'alcool, il reste de petites quantités de coaguline dans le liquide et dans le dépôt. L'acide acétique à 1 pour 1.000 précipite la plus grande partie de la

substance coagulante. On peut préparer la substance à l'état liquide ou à l'état de poudre.

M. DOYON et ses collaborateurs, MM. MOREL et POLICARD, ont réussi à déceler l'antithrombine au moyen d'un artifice qui d'ailleurs les a mis sur la voie de la nature de l'antithrombine hépatique.

M. DOYON a fait passer successivement à travers un foie lavé puis conservé (à 12 degrés) pendant plusieurs jours :

a) D'abord de l'eau *salée* physiologique ;

b) Puis du *sang carotidien* dérivé directement de l'artère d'un chien neuf.

L'eau de lavage n'entraîne pas ou entraîne peu d'antithrombine : elle est généralement *sans action* sur le sang normal *in vitro*.

Le *sang carotidien* qui a traversé le foie ne coagule pas et empêche le sang normal *in vitro* de coaguler. Parfois, M. DOYON a constaté que l'eau salée ayant traversé le foie empêche à volume égal le sang normal de coaguler ; *le fait cependant est exceptionnel*.

Ce sont généralement les *premières* portions qui possèdent le pouvoir anticoagulant. L'eau salée qui a traversé *plusieurs fois* la glande hépatique possède toujours une action *coagulante* énergique.

EXPÉRIENCE. — Chien de cinq ans, 14 kilogrammes, ayant mangé la veille.

Lavage du foie le 18 X... Le 19, congélation.

Le 20, après décongélation, circulation avec de l'eau salée à 38 degrés.

On recueille : 1° la première eau de lavage : 2° le liquide ayant subi six passages successifs dans le foie.

La première eau de lavage est nettement *anticoagulante*. Un volume égal de sang normal additionné de cet échantillon est encore liquide trois jours après.

Le liquide ayant subi six passages à travers le foie est très *fortement coagulant* et fait prendre en une minute une égale quantité de sang neuf.

Après ces circulations d'eau salée, on fait passer à travers ce foie du *sang carotidien* d'un chien neuf ; puis ce sang, mêlé de *peptone* qu'on injecte dans le tube de communication carotidien-portal (10 centimètres cubes d'une solution à 4/20).

La communication avec la carotide est interrompue, et on recueille le *sang résiduel intrahépatique* qui s'écoule par affaissement du viscère.

Tous ces *sangs* sont encore *liquides* trois jours après et *anticoagulants* vis-à-vis de sang neuf normal.

Echantillon *témoin* de sang normal : coagulation en une minute. (DOYON).

AUTRE EXPÉRIENCE. — Chien de un à deux ans, pesant 12 kilogrammes, au jeûne depuis vingt-quatre heures.

Lavage du foie à 4 heures et conservation au froid.

Deux jours après on fait passer :

1° De l'eau salée physiologique à 40 degrés.

On recueille, au sortir du foie, cinq échantillons, dont les quatre derniers après une légère stase intrahépatique (par compression pendant quelques secondes du tube de sortie).

Les échantillons 1 et 2 font coaguler en quelques minutes un égal volume de sang neuf et normal.

Une égale quantité de ce sang ajoutée à l'échantillon 5 coagule *mal* et donne seulement un *petit* caillot.

2° Immédiatement après on fait passer du *sang carotidien* d'un fort chien, avec un peu de stase entre chaque prise pour les dernières.

De neuf échantillons recueillis, *aucun n'est coagulé après quatre jours* sauf quelques petits caillots très mous et rares.

L'échantillon 3, plus un égal volume de sang normal, se prend trois jours après l'expérience.

(DOYON).

MM. DOYON, MOREL et POLICARD ont démontré que l'antithrombine peut être extraite du foie excisé, préalablement lavé, par une circulation artificielle au moyen d'une *solution faiblement alcaline*¹.

Le liquide tel qu'il sort du foie est généralement doué de propriétés *coagulantes* énergiques, vraisemblablement par suite de la coexistence avec l'antithrombine de substances désignées sous le nom de *coagulines*; pour faire apparaître les propriétés anticoagulantes, il suffit de *chauffer* le liquide au sortir du foie pendant quelques minutes à la température d'ébullition du bain-marie.

EXEMPLE. — Chien de deux ans : saignée, section du bulbe, lavage du foie, congélation de la glande au moyen de l'acide carbonique.

Le lendemain matin, le foie est tiré de la neige carbonique et abandonné à 10-12 degrés.

Vingt-quatre heures plus tard, la glande est totalement dégelée. On fait circuler à travers le foie 1 litre de la solution suivante : eau distillée, 1.000; chlorure de sodium, 4; carbonate de soude, 5; chauffée à 40 degrés; sous une pression de 30 centigrammes environ. De temps en temps on comprime le tube de sortie du liquide de manière à

¹ Une fois pour toutes, chaque fois qu'on parlera dans la suite de « solution alcaline », il s'agira du liquide : eau distillée, 1.000; chlorure de sodium, 4; carbonate de soude, 5.

distendre légèrement le foie. Malgré toutes les précautions prises pour ne pas léser le foie, des pertes se produisent. Finalement, on recueille environ 500 centimètre cubes d'un liquide ayant traversé en une heure et demie douze fois la glande.

ÉCHANTILLONS DIVERS ADDITIONNÉS CHACUN D'UN VOLUME ÉGAL DE SANG NORMAL		TEMPS nécessaire à la coagulation
Liquide de circulation ayant traversé douze fois la glande hépatique.	»	2 minutes.
Le même liquide chauffé pendant 5 minutes au bain-marie à 100 degrés.	Premier échantillon.	Incoagulable.
	Deuxième échantillon additionné en plus d'un volume égal de sérum frais.	1 à 2 minutes.
Solution de la substance active, isolée et purifiée.	Premier échantillon.	Incoagulable.
	Deuxième échantillon additionné en plus d'un volume égal de sérum frais.	Moins d'une heure et quart.
Solution alcaline n'ayant pas traversé le foie.	»	15 minutes.
Sang normal.	»	12 minutes.

Le liquide de circulation, employé tel qu'il sort du foie, est nettement coagulant¹. Chauffé pendant cinq minutes à

¹ Un échantillon, provenant de la partie du liquide ayant passé en dernier lieu et très lentement, a été gardé jusqu'au lendemain. Cet échantillon était devenu nettement anticoagulant, sans cependant

100 degrés, il donne un abondant coagulant qu'on élimine par centrifugation. Le liquide décanté contient une substance anticoagulante; additionné volume à volume de sang normal, il empêche ce sang de coaguler. La substance active peut être précipitée à froid par l'acide acétique et redissoute dans l'eau alcaline. Purifiée par plusieurs précipitations et redissolutions successives, elle présente les mêmes caractères que l'antithrombine sécrétée par le foie sous l'influence de la peptone : elle empêche *in vitro* le sang de coaguler; elle donne faiblement la réaction du biuret; elle contient du carbone, de l'azote et du phosphore.

(DOYON, MOREL et POLICARD.)

La température du laboratoire peut suffire, après quelques heures d'attente (douze à vingt-quatre heures) à produire, sur la solution alcaline qui a traversé le foie, les mêmes effets que le bain-marie chauffé à 100 degrés.

La chaleur n'agit bien que si le milieu est alcalin. En effet, si on fait circuler à travers un foie congelé, puis dégelé, une solution physiologique de chlorure de sodium à 9 pour 1.000, l'eau chlorurée sodique entraîne bien l'antithrombine, mais celle-ci n'est pas immédiatement décelable; les propriétés anticoagulantes ne se manifestent que si l'on alcalinise avant le chauffage le liquide ayant traversé le foie.

Ce fait explique l'insuccès de toutes les tentatives antérieures ayant pour but de déceler l'antithrombine dans le foie au moyen de circulations artificielles.

qu'il se fût produit ni trouble ni changement de réaction. Le vieillissement paraît pouvoir agir comme le chauffage.

EXPÉRIENCES	ÉCHANTILLONS ADDITIONNÉS à un volume égal de sang normal	TEMPS nécessaire à la coagulation
1 ^o Chien de 14 k. à jeun, 4 à 5 ans, foie lavé, puis congelé (au moyen de l'ac. carboni- que liquide) et dégelé 3 fois successive- ment en 48 h.	Solution NaCL	1 ^o Solut. ayant traversé 3 fois la glande hépatique. 4 min.
		2 ^o La même solut. après 24 h. d'attente à la tempér. du labo- ratoire. 15 min.
		3 ^o La même au sortir du foie mais après chauffage. 19 min.
		4 ^o La même, additionnée avant le chauffage de carbonate de sou- de (5 pour 100). Incoagulable même après plus. jours.
	Solution alcaline	1 ^o Solut. ayant traversé 3 fois la glande. 5 min.
		2 ^o La même après 24 h. d'attente à la tempér. du laboratoire. Incoagulable même après plus. jours.
2 ^o Chien de 14 k. à jeun, âgé de 5 ans environ; foie lavé puis congelé et dé- gelé successi- vement 2 fois en 48 heures.	Solution NaCL	3 ^o La même chauffée au sortir du foie. Incoagulable même après plus. jours.
		1 ^o Solut. ayant traversé 3 fois la glande. 6 min.
		2 ^o La même après chauffage. 20 min.
	Solution alcaline	Incoagulable même après plus. jours.
		3 ^o La même, additionnée de car- bonate de soude (5 pour 100), puis chauffée. 6 min.
	Échantillons témoins	1 ^o Solut. ayant traversé 3 fois la glande. 3 min.
		2 ^o La même après chauffage. Incoagulable même après plus. jours.
	Échantillons témoins	1 ^o Solut. physiologique de NaCL additionnée de carbonate de soude (5 pour 100) mais n'ayant pas passé à travers le foie. 14 min.
		2 ^o Sauf normal seul. 5 min.

(DOYON, MOREL et POLICARD.)

F. — EXTRACTION DE L'ANTITHROMBINE DU FOIE BROYÉ

L'antithrombine peut être extraite *directement* du foie broyé, soit au moyen d'une *solution faiblement alcaline*, soit au moyen de la *solution de chlorure de sodium* à 9 pour 1.000 (DOYON, MOREL et POLICARD).

Influence de la congélation suivie de la décongélation. — La congélation, suivie de la décongélation, exerce une action nettement favorisante. Soit un foie (de chien) excisé et lavé. L'organe est divisé en deux : une moitié est congelée (au moyen de l'acide carbonique liquide), puis décongelée, deux ou trois fois de suite ; l'autre moitié est abandonnée à 10 ou 12 degrés. On ajoute ensuite aux deux échantillons un poids égal d'eau salée à 9 pour 1.000 ; on chauffe au bain-marie bouillant et on abandonne le mélange refroidi pendant quelques heures. Les liquides obtenus par centrifugation sont neutralisés. Le plus souvent, seul le liquide obtenu en partant du foie congelé est anticoagulant *d'emblée* (DOYON, MOREL et POLICARD).

Chien de 12 à 15 kilogrammes, quatre à six ans, ayant mangé la veille.

Foie divisé en deux parties :

1° Une partie est *congelée dans la neige carbonique*, puis décongelée et pulpée ;

La pulpe est mise à macérer dans une quantité égale d'eau alcaline pendant deux heures un quart puis bouillie quinze minutes ;

2° Un second échantillon est pulpé *sans congélation préalable*, mis à macérer pendant deux heures un quart, puis bouilli quinze minutes.

Essai à 2 h. 55.

	COAGULATION	TEMPS
	—	—
Pulpe 1 (congelée) + sang		
normal	Liquide même	
	le lendemain	
Pulpe 2 (non congelée) +		
sang normal	Caillot mou	
	à 4 h. 25	—
Sang témoin.	2 h. 57	2 minutes
Sang + eau alcaline (ââ). .	3 h. 10	15 —
(DOYON, MOREL et POLICARD).		

Poule. — On sacrifie une poule par saignée. Le foie extrait est divisé en deux parties égales : l'une est congelée pendant quelques heures au moyen de l'acide carbonique liquide, l'autre est conservée telle quelle. Les deux fragments sont ensuite broyés, additionnés à poids égal de solution alcaline, et abandonnés pendant quelques heures à la température du laboratoire. Chaque mélange est ensuite soumis chauffé pendant quinze minutes au bain-marie bouillant, puis exprimé à la presse ; le liquide centrifugé est additionné d'un volume égal de sang normal carotidien de chien. Seul le liquide provenant du fragment soumis à la congélation est anticoagulant. Le foie congelé a macéré seulement pendant cinq heures ; le foie non congelé, pendant dix-huit heures.

<i>Espèce animale</i>	<i>Provenance du liquide mêlé à un volume égal de sang de chien.</i>	<i>Temps nécessaire à la prise en masse de mélange.</i>
Peule	Fragment congelé de foie.	incoagulable.
—	Fragment du même foie, non congelé.	30 minutes.
(DOYON et POLICARD).		

Influence de la chaleur. — L'antithrombine peut être extraite du foie du chien même si la glande a été soumise, immédiatement après la mort à l'autoclave à 110 et même à 134 degrés.

Dans le tableau ci-dessous (3^e colonne), nous indiquons le temps de coagulation du mélange du liquide extrait avec un volume égal de sang.

EXPÉRIENCE I. — Chien à jeun depuis quarante-huit heures; âgé de cinq à six ans.

Échantillons congelés.	1 ^o Échantillon chauffé immédiatement après le dégel.	Non coagulé en 24 h.
	2 ^o Échantillon mis à macérer pendant 30 minutes puis chauffé.	—
Échantillons non congelés.	1 ^o Échantillon chauffé immédiatement après l'ablation du foie.	—
	2 ^o Échantillon mis à macérer pendant 30 minutes, puis chauffé.	—

EXPÉRIENCE II. — Chien à jeun depuis quarante-huit heures; âgé de cinq à six ans.

Échantillons chauffés à 110° à l'autoclave.	1° Échantillon congelé, 8 h. environ. puis mis à macérer 3 heures.
	2° Échantillon non con- gelé, mis à macérer pendant 4 heures.
Échantillon non chauffé à 110 degrés.	1° Macéré pendant 4 h., Non coagulé puis chauffé au bain- en 24 h. marie bouillant.

Les chiens ont été tués par la saignée et la section du bulbe. Dans l'expérience I, le foie a été broyé; quatre échantillons de 50 grammes chaque ont été prélevés; deux ont été congelés au moyen de l'acide carbonique liquide. Durée du dégel : une heure dix; tous les échantillons ont été additionnés de poids égal de solution alcaline. Durée du chauffage au bain-marie bouillant : quinze minutes. Durée de la macération, avant ou après l'ébullition : trente minutes. Finalement, les mélanges étaient exprimés à la presse. Dans l'expérience II, même technique; une partie du foie a été au préalable portée pendant vingt minutes à 110 degrés à l'autoclave. Les échantillons soumis à cette température n'ont plus subi de chauffage ultérieur.

(DOYON et POLICARD).

EXPÉRIENCE III. — Chien de six ans, 15 kilogrammes, ayant mangé la veille.

Foie divisé en deux parts :

Premier échantillon. — Broyé, macéré pendant trente minutes dans une quantité égale d'eau alcaline, puis bouilli quinze minutes.

Ce foie macéré et bouilli rend *incoagulable* une égale quantité de sang neuf.

Un échantillon de sang témoin se prend en sept minutes et un autre échantillon de sang normal additionné d'une égale quantité d'eau alcaline, en quatorze minutes.

Deuxième échantillon. — *Mis à l'autoclave* (134 degrés) pendant vingt minutes, broyé, macéré pendant cinq heures, puis bouilli quinze minutes.

La pulpe hépatique autoclavée, macérée et bouillie, *rend incoagulable* une égale quantité de sang neuf.

Sang témoin : coagulation en douze minutes.

Sang normal + eau alcaline (quantités égales) : prise en quinze minutes.

(DOYON et POLICARD).

Conditions particulières à certaines espèces.

— Pour extraire l'antithrombine du foie du *lapin*, il faut avoir recours à un artifice. La glande doit être portée au préalable à l'autoclave à 120 degrés (DOYON et POLICARD). Rappelons que la peptone et l'atropine sont sans action sur la coagulabilité du sang chez le lapin.

Le tableau suivant montre les effets comparés des liquides de macération du foie sur le sang, chez le chien, le chat et le lapin :

ESPÈCE ANIMALE	NATURE du liquide broyé avec le foie, poids égaux.	ÉCHANTILLONS CONSTITUÉS PAR UN MÉLANGE DE LIQUIDE DE MACÉRATION ET DE SANG NORMAL DE CHIEN		TEMPS nécessaire à la coagulation du mélange.
		Liquide mêlé au sang.	Proportion de sang.	
Chien.	Solution alcaline.	Liquide de macération chauffé au bain-marie bouillant.	Volume égal	Incoagulable
Chien.	Solution neutre (chlorure de sodium 9 p. 1000), additionnée de peptone Witte, à 10 p. 1000.	Liquide de macération chauffé.	Volume égal	Incoagulable
		Liquide non chauffé.	Volume égal	2 minutes.
Chat.	Solution alcaline.	Liquide de macération chauffé.	Volume égal	15 minutes.
		»	Un tiers	Incoagulable
	Solution neutre.	»	Volume égal	15 minutes
		»	Un tiers	Incoagulable
Lapin.	Solution alcaline.	Liquide de macération chauffé.	Volume égal	20 minutes
		»	Un tiers	1 h. 40
	Solution neutre.	»	Volume égal	15 minutes
		»	Un tiers	23 minutes
Lapin.	Solution alcaline.	»	Volume égal	38 minutes
	Témoins : liquides non broyés avec du foie.	Solution chlorure sodium peptonée. Solution alcaline.	Volume égal Un tiers	5 minutes 20 minutes

Tous les foies avaient été lavés, au moyen de la solution physiologique, sur l'animal, au moment de la mort, puis congelés au moyen de l'acide carbonique liquide et décongelés à trois reprises successives (solution alcaline employée : eau distillée, 1.000; carbonate de soude, 5; chlorure de sodium, 4).

(DOYON, MOREL et POLICARD).

EXPÉRIENCE. — Deux *lapins* jeunes. Foies autoclavés à 120 degrés pendant quarante minutes, broyés et mis à macérer trois heures dans quantité égale d'eau alcaline, puis bouillis vingt minutes.

Une partie de la macération est utilisée pour l'extraction de l'antithrombine : la substance est précipitée par l'acide acétique et redissoute en solution alcaline.

PROVENANCE DES ÉCHANTILLONS	TEMPS NÉCESSAIRE A LA COAGULATION
Liquide de macération bouilli additionné d'un volume égal de sang normal de chien	Incoagulable.
Liquide de macération bouilli additionné de deux volumes de sang normal de chien	Petit caillot au bout d'1 h. 1/2.
Précipité redissous additionné d'un volume égal de sang normal de chien	Incoagulable.
Solution alcaline additionnée d'un volume égal de sang normal de chien	Quinze minutes.
Sang de chien normal.	Quinze minutes.
(DOYON et POLICARD).	

AUTRE EXPÉRIENCE. — Quatre lapins jeunes. Foies mis pendant quarante-cinq minutes à l'autoclave à 120 degrés, broyés et mis à macérer trois heures environ dans quantité égale d'eau alcaline, puis bouillis quinze à vingt minutes. Une partie du liquide de macération est utilisée pour la préparation de l'antithrombine.

ÉCHANTILLONS	TEMPS DE COAGULATION
Macération de pulpe brute centrifugée + égale quantité de sang.	trois heures environ.
Précipité acétique redissous + égale quantité de sang	Encore liquide deux jours après.
Liquide alcalin + égale quantité de sang.	Quinze minutes.
Sang normal témoin	Douze minutes.
(DOYON et POLICARD).	

G. — NATURE DE L'ANTITHROMBINE HÉPATIQUE

Selon DOYON, MOREL et POLICARD, l'antithrombine doit être rapprochée des substances qu'on retire des *noyaux cellulaires*.

Elle *précipite* par les acides, l'alcool, *se dissout* dans les solutions alcalines faibles.

Purifiée par des précipitations et des redissolutions successives, elle donne faiblement la *réaction du biuret*, renferme du carbone, de l'azote et du phosphore (3 pour 100 chez le chien).

Le foie peut être soumis pendant vingt minutes à plus de 134 degrés sans que l'antithrombine perde son activité (DOYON et POLICARD).

II. — EXTRACTION DE L'ANTITHROMBINE

DU SANG PEPTONÉ ET DU SANG ATROPINÉ

DOYON, MOREL et POLICARD ont extrait du sang des animaux peptonés ou atropinés une antithrombine qui paraît identique à celle qu'ils ont extraite du foie.

I. — Pour obtenir un sang très riche en antithrombine, DOYON, MOREL et POLICARD injectent de la **peptone** à un chien. Le sang carotidien de l'animal en expérience est ensuite dérivé directement à travers un foie préalablement lavé. Dans quelques expériences, les auteurs ont, en plus, fait circuler plusieurs fois le sang recueilli dans ces conditions à travers un foie excisé et lavé.

L'antithrombine est isolée et préparée de la manière suivante :

On sépare d'abord le plasma des globules par centrifugation. Le plasma, dont la réaction est faiblement alcaline, est chauffé à 100 degrés au bain-marie pendant dix minutes. Il se forme un abondant coagulum qui est éliminé par centrifugation. Le filtrat contient la substance active : l'*antithrombine*. On coagule cette

substance en chauffant à 100 degrés le filtrat préalablement légèrement acidifié au moyen de l'acide acétique. L'antithrombine peut être redissoute par une solution faiblement alcaline, coagulée de nouveau en milieu acide et ainsi dissoute et recoagulée successivement quatre fois de suite sans perdre ses propriétés anticoagulantes *in vitro*.

II. — L'**atropine**, injectée dans le cholédoque ou la veine porte, fait passer la nucléo-protéide hépatique anticoagulante dans le sang; l'injection du poison dans une veine de la circulation générale n'a pas cet effet.

Démonstration. — L'expérience est réalisée chez deux forts chiens approximativement de même âge et de même poids. On prélève à chaque sujet 200 grammes de sang; puis on pratique l'injection, chez un des chiens, dans le cholédoque, chez l'autre, dans une saphène, d'une égale quantité de solution d'atropine à 1 pour 100¹. On attend quinze minutes, puis, après avoir constaté l'effet sur le sang, on prélève de nouveau, à chaque animal 200 grammes de sang.

Tous les échantillons de sang ont été recueillis sur de l'oxalate pour empêcher la coagulation des prises coagulables et pour égaliser les conditions dans le cas de prises incoagulables.

Le plasma est séparé des globules par centrifugation, puis chauffé pendant vingt minutes au bain-marie bouillant. La nucléoprotéide est recherchée dans le liquide débarrassé du coagulum, purifiée à deux reprises, et évaluée d'après sa teneur en phosphore à l'état de phosphomolybdate d'ammoniaque.

¹ 40 à 45 centimètres cubes à des chiens de 21 à 23 kilogrammes.

Lieu de l'injection		Quantité de phospho- molybdate obtenu rapportée à 1.000 gr. de sang	
Cholédoque	avant l'injection	. . .	Moins de 0 gr. 005
—	après	— . . .	0 gr. 085
Saphène	avant	— . . .	Moins de 0 gr. 005
—	après	— . . . — —	0 gr. 005

III. Dans les deux cas, l'action de l'atropine est la même sur le sang et en particulier les globules. Seule l'action sur le foie varie. La nucléo-protéide qui passe dans le sang après l'injection dans le cholédoque ne peut provenir que du foie.

(DOYON, MOREL et POLICARD.)

I. — RAPPROCHEMENT AVEC L'HIRUDINE

MM. DOYON, MOREL et POLICARD ont constaté que l'*hirudine* fait partie, comme l'antithrombine hépatique du même groupe de substances (corps protéiques phosphorés.) En effet :

1° L'*hirudine*, agent anticoagulant de l'extrait de têtes de sangsues préparé et purifié par Sacchsse, à Dresde, représente la forme la plus pure que l'on connaisse de cet agent. MM. DOYON, MOREL et POLICARD ont décelé la présence de phosphore en quantité considérable dans un échantillon dont ils ont vérifié l'activité. Teneur en phosphore pour 100 de l'*hirudine* sèche = 1,70.

2° L'*extrait de têtes de sangsues* préparé par MM. DOYON, MOREL et POLICARD aux dépens de sangsues, a été additionné d'acide acétique; le coagulum a été séparé du liquide. On sait, depuis les recherches de FRANZ et JACOBI, que l'*hirudine* ne précipite pas par l'acide acétique. De fait, le liquide seul était anticoagulant et contenait une quantité considérable de phosphore décelable après minéralisation. Le coagulum inactif ne renfermait que des traces infinitésimales de

phosphore. *Le pouvoir anticoagulant reste donc attaché aux corps phosphorés.*

L'agent anticoagulant de la sangsue se rapproche donc de l'antithrombine hépatique, par la *teneur en phosphore* caractéristique des nucléo-protéides. La différence de la *précipitabilité* par l'acide acétique est un caractère infiniment moins important, qui ne suffit pas à faire ranger l'hirudine avec FRANZ et JACOB parmi les deutéroalbumoses.

Les expériences suivantes montrent la résistance comparée de l'antithrombine hépatique et de l'hirudine.

Le 11 mai, on prépare les tubes suivants :

- 1° Hirudine de Sacchsse 0,05 + eau salée 10 cc.
- 2° — — 0,05 + eau alcaline 10 —
- 3° Antithrombine de chien 0,05 + eau salée 10 —
- 4° — — 0,05 + eau alcaline 10 —

Les tubes 1, 2, 3, sont mis au bain-marie bouillant pendant deux heures et gardés jusqu'au lendemain 12.

Le 12, centrifugation. On filtre et on ramène à 10 centimètres cubes avec de l'eau ordinaire.

Essai à 9 h. 36.

ÉCHANTILLONS		HEURES DE COAGULATION		TEMPS
Témoins . . .	sang pur	9 h. 40	4 min.	
	sang + eau alcal. . .	9 h. 48	12 —	
	sang + eau salée . .	9 h. 42	6 —	
Hirudine . . .	en sol. salée + sang	10 h. 12	36 min.	
	en sol. alcal. + sang	9 h. 45	9 —	
Antithrombine .	en sol. salée + sang	3 h. 50	6 h. 14	
	en sol. alcal. + sang	petit caillot mou à 4 h. 3.		

(DOYON et POLICARD).

AUTRE EXPERIENCE. — Une petite quantité d'hirudine (1 centigramme environ) est dissoute dans 5 centimètres cubes d'eau alcaline et bouillie dix minutes au bain-marie. On y ajoute 5 centimètres cubes de sang : coagulation en cinq minutes.

Deux échantillons d'hirudine, de 50 centigrammes chacun, sont additionnés : l'un, A, d'eau salée pure ; l'autre, B, d'eau salée carbonatée et bouillie un quart d'heure.

L'échantillon A rend incoagulable un volume égal de sang neuf ; l'échantillon B se montre sans action, le sang se prend en quinze minutes.

(DOYON et POLICARD).

L'hirudine, telle qu'on l'emploie après simple macération des têtes de sangsues, est très résistante (fait connu).

J. — EXISTENCE GÉNÉRALE ET RÉPARTITION DE L'ANTITHROMBINE DANS L'ORGANISME

Les recherches récentes confirment jusqu'à un certain point les idées de répartition de la substance anticoagulante que soutint toujours CONTEJEAN. Cet auteur, rappelons-le, considère le processus de formation de l'antithrombine comme banal et commun à toutes les cellules de l'organisme.

DOYON et POLICARD ont pu extraire une substance qui paraît identique à l'antithrombine d'autres organes que le foie, notamment de la *rate* et du *pancréas*.

L'organe est soumis pendant quarante minutes à la température de 120 degrés à l'autoclave. Après broyage, macération de quelques heures dans une solution faiblement alcaline, chauffage au bain-marie bouillant et expression à la presse, on obtient un liquide très anticoagulant dans lequel on peut, par l'acide acétique, précipiter une substance phosphorée très active qui paraît identique à l'antithrombine.

La digestion pancréatique aseptique, la putréfaction font apparaître en quelques heures dans certains organes

une substance anticoagulante qui, elle aussi, résiste à 120 degrés et qui, très vraisemblablement, s'identifie avec l'antithrombine hépatique et avec la substance anticoagulante que CONRADT obtient seulement après une autolyse aseptique de plusieurs semaines.

La distribution de l'antithrombine dans l'organisme paraît calquée sur celle d'autres substances telles que le glycogène et vraisemblablement le fibrinogène. L'antithrombine existe non seulement dans le foie, mais dans d'autres organes, *peut-être dans tous*. Le foie en contient une *réserve*, facilement mobilisable, pour l'ensemble de l'organisme. Seule, en effet, l'antithrombine du foie paraît pouvoir passer facilement dans le sang sous certaines influences, par exemple expérimentalement, sous l'influence de la peptone et de l'atropine. Ce passage est d'ailleurs plus ou moins facile à déterminer suivant les espèces animales; la peptone et l'atropine, efficaces chez le chien, sont sans action chez le lapin.

CONCLUSIONS

I. — Le sang peut devenir incoagulable *in vivo* soit par disparition du fibrinogène (lésions graves du foie), soit en se chargeant au niveau du foie d'une substance anticoagulante désignée sous le nom d'antithrombine.

II. — L'antithrombine préexiste dans le foie, dont on peut l'extraire, en dehors de toute intervention de sang ou de peptone.

III. — L'antithrombine peut être extraite du foie excisé, préalablement lavé, par une circulation artificielle au moyen d'une solution faiblement alcaline.

IV. — Le liquide qui sort du foie est généralement doué de propriétés coagulantes énergiques, vraisemblablement par suite de la coexistence avec l'antithrombine de substances désignées sous le nom de coagulines. Pour faire apparaître les propriétés anticoagulantes, il suffit de chauffer le liquide au sortir du foie pendant quelques minutes à la température d'ébullition du bain-marie.

V. — La température du laboratoire peut suffire, après quelques heures d'attente, à produire sur la solution alcaline qui a traversé le foie les mêmes effets que le bain-marie chauffé à 100 degrés.

VI. — La chaleur n'agit bien qu'en milieu alcalin. Si on fait circuler à travers un foie une solution physiologique de chlorure de sodium à 9 p. 1.000, l'eau chlorurée sodique entraîne bien l'antithrombine, mais celle-ci n'est pas immédiatement décelable ; les propriétés anticoagulantes ne se manifestent guère que si on alcalinise avant le chauffage le liquide ayant traversé le foie.

VII. — L'antithrombine peut être extraite du foie broyé soit au moyen d'une solution faiblement alcaline soit au moyen de la solution de chlorure de sodium.

VIII. — La congélation suivie de la décongélation exerce une action favorisante.

IX. — D'autres organes que le foie (rate, pancréas) contiennent une substance phosphorée très active qui paraît identique à l'antithrombine. Cette substance ne peut être mise en évidence que si les organes ont au préalable été soumis, à l'autoclave, à une température supérieure à 100 degrés.

X. — La digestion pancréatique aseptique, la putréfaction, font apparaître en quelques heures dans certains organes une substance anticoagulante qui, elle aussi,

résiste à 120 degrés et qui, très vraisemblablement, s'identifie avec l'antithrombine hépatique et avec la substance anticoagulante que CONRADI obtient après autolyse aseptique de plusieurs semaines.

XI. — La distribution de l'antithrombine dans l'organisme paraît calquée sur celle d'autres substances telles que le glycogène et vraisemblablement le fibrinogène. Le foie en contient une réserve facilement mobilisable pour l'ensemble de l'organisme. Seule, en effet, l'antithrombine du foie paraît pouvoir passer facilement dans le sang sous certaines influences, par exemple expérimentalement, sous l'influence de la peptone et de l'atropine. Ce passage est d'ailleurs plus ou moins facile à déterminer, suivant les espèces animales. La peptone et l'atropine, efficaces chez le chien, sont sans action chez le lapin. A remarquer que, pour extraire l'antithrombine directement du foie chez le lapin, l'organe doit être préalablement chauffé à l'autoclave à plus de 100 degrés.

XII. — On peut entraîner l'antithrombine du foie en faisant passer à travers la glande excisée et lavée du sang artériel normal dérivé directement d'une artère, sans addition de substances étrangères.

XIII. — Certaines substances (atropine, bile, sels biliaires) ne provoquent, chez l'animal vivant, la formation d'antithrombine que si elles pénètrent par la veine porte ou le canal excréteur du foie. Ces substances sont donc inactives non seulement *in vitro*,

mais aussi lorsqu'elles pénètrent chez l'animal vivant par une veine de la circulation générale.

XIV. — Un moyen infailible de provoquer l'apparition de l'antithrombine consiste à dériver le sang artériel d'un animal normal directement de la carotide dans la veine porte d'un foie isolé et lavé, puis à injecter dans le tube de communication une petite quantité d'eau distillée.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
MORAT

Vu :

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 8 décembre 1911.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN

BIBLIOGRAPHIE

FIBRINOGENÈSE ET COAGULATION

Ablation du foie.

DOYON et KAREFF, *Biol.*, 1904, p. 612.

Acad. Sc., 1904, CXXXVIII, p. 1007.

Journ. de Physiol., juillet 1905 (chien).

DOYON, GAUTIER et MOREL, *Biol.*, 1906, p. 182 (grenouille),

DOYON et GAUTIER, 1907, p. 521.

NOLF., *Arch. Internat. de Physiol.*, 1905, p. 1 ; 1906, p. 247.

Oblitération à la paraffine des artères du foie.

DOYON, KAREFF et MOREL, 1905, p. 632.

Leur ligature.

DOYON et GAUTIER, *Biol.*, 1907, p. 650.

Action du chloroforme.

DOYON, *Biol.*, 1905, p. 30, 704.

DOYON et BILLET, *Biol.*, 1905, p. 108, 443, 704, 705, 852,
853.

DOYON, *Journ. de Physiol.*, juillet 1905.

Sérum hépatotoxique.

DOYON et PETITJEAN, *Biol.*, 1905, p. 427.

DOYON, *Journ. de Physiol.*, juillet 1905.

Action du phosphore.

DOYON, KAREFF et MOREL, *Biol.*, 1905, p. 493.

Acad. Sc., 1905, CXL, p. 800.

Fibrinogène hépatique.

DOYON, PÉJU et MOREL, *Biol.*, 1905, p. 658.

DASTRE, *Biol.*, 1905, p. 739.

DOYON, GAUTIER et MOREL, *Biol.*, 1907, p. 144, 308 (intestin).

Acad. Sc., 4 mars 1907, p. 526.

DOYON et Cl. GAUTIER, *Journ. de Physiol.*, mai 1907.

WHIPPLE et HURWITZ, *Journ. of experim. Med.*, 1911, XXIII,
n° 1.

ANTITHROMBINE

ANTITHROMBINE HÉPATIQUE

Préparation.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1910, p. 486, 570, 670,
752, 930.

Ibid., 1911, p. 92, 115, 175, 232, 341, 463.

Acad. Sc., 16 et 30 janvier 1911, 13 mars 1911.

J. FANO, *Arch. ital. de Biol.*, 1882, II, p. 146-154.

PUGLIESE, *Journ. de Physiol.*, 1904, p. 254.

Propriétés.

CAMUS, *Biol.*, 1897, p. 1087.

DELEZENNE, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 655-668.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 92, 115, 175, et
4 mars, 232, 433, 625.

Acad. Sc., *loc. cit.*, 16 et 30 janvier 1911.

FANO, *loc. cit.*

NOLF, *Arch. internat. de Physiol.*, 1908, p. 1-72.

POLICARD, *Lyon chirurg.*, 1^{er} octobre 1911.

Antithrombine du lapin.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 392, 433, 797.

Acad. Sc., 13 mars 1911.

DOYON et POLICARD, *Biol.*, 1^{er} juillet 1911.

Antithrombine du chat.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 433.

Antithrombine des oiseaux.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 797.

Antithrombine et hirudine.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 625.

Antithrombine et autolyse.

DOYON, *Biol.*, 1910, 340, 395.

DOYON et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 903.

ANTITHROMBINE TISSULAIRE

BLAIZOT, *Biol.*, 1911, p. 560 (sang).

CONRADI, *Beitr. z. chem. Physiol.*, 1901-1902, p. 136-182.

DOYON et POLICARD, *Biol.*, 1911, II, p. 8, 1^{er} juillet.

HORNEFFER, Th. méd., Genève, 1908.

JACOBI, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1900, t. XX, p. 170.

MORAWITZ, *Hofmeisters Beitr.*, 1904, IV, p. 381 et V, p. 133.

PICK et SPIRO, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1900-1901, XXXI, p. 277.

PUGLIESE, *Journ. de Physiol.*, 1904, p. 254-260 et 452-460; 1905, p. 437-446.

SCHMIDT, *Zur Blutlehre*, Leipzig (Vogel), 1892.

Weitere Beitr. z. Bl. Wiesbaden (Bergmann), 1895.

SPIRO et ELLINGER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1897, p. 121.

CONDITIONS D'APPARITION DE L'ANTITHROMBINE

ACTION DE LA PEPTONE

Action de la peptone en général.

ALBERTONI, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1880, p. 577.

CONTEJEAN, Th. méd. Paris, 1896-1897.

G. FANO, *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1881, p. 276-296.

J. FANO, *Arch. ital. Biol.*, 1882, p. 146-154.

GROSJEAN, *Mém. de l'Acad. Roy. de Belgique*, 1892.

Trav. labor. Frédéricq, 1892, p. 44-82.

Arch. de Biol., 1892, XII, p. 381.

LAHOUSSE, *Bull. Ac. Roy. de Méd. Belg.*, 1892, IV, p. 385.

MORAT et DOYON, *Traité de Physiol.*, 1904, I, p. 802 et suiv.

NOLF, *Arch. internat. de Physiol.*, 1905, p. 1-43; 1908, p. 1-72, 1910, p. 204-261 et 406-454.

POLLITZER, *Verh. d. naturh. med. Vereins z. Heidelberg*, 1885, III, p. 292.

SCHMIDT-MULHEIM, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1880, p. 33-56.

SHORE, *Journ. of Phys.*, 1890, XI, p. 561-565.

THOMPSON, *Journ. of Phys.*, XX, p. 455; XXIV, p. 374; XXV, p. 1, 79.

Mode d'action. Rôle du foie.

- CAMUS, et GLEY, *Biol.*, 1896, p. 558; 1898, p. 111.
CONTEJEAN, *Biol.*, 1895, p. 93; 1896, p. 717, 753, 781, 1117.
Arch. de Physiol., 1895, VIII, p. 245-251.
DELEZENNE, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 655-668.
Acad. Sc., 1896, p. 1072.
Montpellier méd. 1897, p. 291; 1898, p. 694, 723, 765, 789.
DOYON, *Biol.*, 1908, p. 142 (par le cholédoque); 1910, 450, *post mortem*.
GLEY, *Biol.*, 1896, p. 663, 739, 779, 1053.
GLEY et PACHON, *Biol.*, 1895, p. 741; 1896, p. 523.
Acad. Sc., 1895, p. 383.
Arch. de Physiol., 1895, VII, p. 711-718; 1896, VIII, p. 715-723.
HÉDON et DELEZENNE, *Biol.*, 1896, p. 633.
LE MOAL, Th. méd., Bordeaux, 1897.
LE MOAL et PACHON, *Biol.*, 1898, p. 365.
NOLF, *Arch. internat. de Physiol.*, 1905, p. 1-43; 1910, p. 204-261 et 406-454.
STARLING, *Journ. of Physiol.*, 1895, p. 15-17.

Autres théories sur le mode d'action de la peptone.

- ATHANASIU et CARVALLO, *Biol.*, 1896, p. 526.
Arch. de Physiol., 1896, VIII, p. 868-881.
CAMPBELL, *Bull. labor. John Hopkin's Univ.*, 1887, IV, p. 1.
CAMUS et GLEY, *Biol.*, 1896, p. 621.
DASTRE, *Biol.*, 1896, p. 519.
DASTRE et FLORESCO, *Biol.*, 1896, p. 28, 360.
DELEZENNE, *Biol.*, 1898, p. 354, 357; 1899, p. 831.
Acad. Sc., 1896, p. 500.
J. FANO, *Arch. ital. de Biol.*, 1882, II, p. 146-154.
LEDoux, *Arch. de Biol.*, 1896, p. 63-103.
PEKELHARING, *Intern. Beitr. z. wiss. Med. Festschr. f. R. Virchow*, Berlin, 1891.

Action sur les leucocytes.

- ATHANASIU et CARVALLO, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 866, 881.
Biol., 1896, p. 328.
BRUCE, *Proceed. of the Roy. Soc.*, mars 1894.
DASTRE, V. HENRI et STROEDEL, *Biol.*, 1903, p. 1347.
DELEZENNE, *Arch. de Physiol.*, 1898, p. 508-521.
DOYON et BILLET, *Biol.*, 1905, p. 443.

HALLIBURTON et BRODIE, *Journ. of Physiol.*, 1905, XVIII,
p. 135.

LOEWIT, Th. méd., Iena, 1892.

SAMSON-HIMMELSTJERNA, Th. méd., Dorpat, 1881.

SEMIAKINE, *Arch. Sc. Biol. Saint-Petersbourg*, 1895, IV,
p. 115-144.

WRIGHT, *Proceed. of the Roy. Soc.*, février, 1893.

Action sur les hématies.

ATHANASIU et CARVALLO, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 866-881.

GLEY et CAMUS, *Biol.*, 1896, p. 786.

PERSANO, *Arch. ital. Biol.*, 1902, p. 409-428.

Influence du système nerveux.

CONTEJEAN, *Biol.*, 1895, p. 729; 1896, p. 723.

Arch. de Physiol., 1896, p. 159-166.

GLEY et PACHON, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 715-723.

Persistance des propriétés du foie après la mort.

DOYON, *Biol.*, 1910, p. 340, 395, 670.

NOLF, *Arch. int. de Physiol.*, 1910, IX, p. 406-454.

Peptone et lait.

GLEY, *Biol.*, 1896, p. 591, 626.

Peptone et placenta.

WERTHEIMER et DELEZENNE, *Biol.*, 1895, p. 191.

Substances antagonistes.

DASTRE et FLORESCO, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 402-411.

Biol., 1896, p. 243.

DELEZENNE, *Biol.*, 1898, p. 427.

Paralysie de la fonction anticoagulante du foie.

RAVAUT, *Biol.*, 1901, p. 443.

Résistance de certains chiens à l'action de la peptone.

DASTRE et FLORESCO, *Biol.*, 1896, p. 243.

GLEY, *Biol.*, 1896, p. 243.

HARLEY, Cité par Dastre et Floresco.

Immunité peptonique.

ATHANASIU et CARVALLO, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 866-881.

CONTEJEAN, *Biol.*, 1894, p. 716.

Arch. de Physiol., 1895, p. 45-53 et 245-251.

- DASTRE et FLORESCO, *Biol.*, 1898, p. 457.
G. FANO, *Arch. f. Physiol.*, 1881, p. 277-296.
J. FANO, *Arch. ital. Biol.*, 1882, II, p. 146-154.
GLEY et LEBAS, *Arch. de Physiol.*, 1897, p. 848-863.
GROSJEAN, *Trav. labor. de Frédéricq.*, 1892, p. 44-82.
LEBAS, Th. méd., Paris, 1897.
M. POZERSKI et M^{me} POZERSKA, *Biol.*, 1911, p. 444, 591, 592.
SCHMIDT-MULHEIM, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1880, p. 52.

Influence des diverses peptones.

- ARTHUR et HUBER, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 857-865.
CHITTENDEN, MENDEL et HENDERSON, *Amer. Journ. of Physiol.*, 1899, II, p. 142.
FIQUET, *Biol.*, 1897, p. 459.
Arch. de méd. expér., 1899, p. 141-152.

Act on de la peptone chez le lapin.

- G. FANO, *Arch. f. Physiol.*, 1881, p. 277.
J. FANO, *Arch. ital. Biol.*, 1882, II, p. 146.
GLEY, *Biol.*, 1896, p. 658.
GROSJEAN, *Trav. labor. de Frédéricq.*, 1892, p. 44-82.
NOLF, *Arch. internat. de Physiol.*, 1905-1906, p. 218-228 et 229-250.

Action chez le chat.

- GROSJEAN, *loc. cit.*
HORNEFFER, Th. méd., Genève, 1908.

Action chez le cobaye

- G. FANO, *loc. cit.*
PERSANO, *Arch. ital. Biol.*, 1902, p. 409-438.

Action chez la brebis.

- ALBERTONI, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1880, p. 577.

Action chez la tortue.

- PERSANO, *loc. cit.*

Action chez les batraciens.

- ATHANASIU et CARVALLO, *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 866-881.
HORNEFFER, *loc. cit.*
PERSANO, *loc. cit.*
GROSJEAN, *Trav. labor. de Frédéricq.*, 1892, p. 44-82.
POLLITZER, *Verh. d. nat. med. Vereins z. Heidelberg*, 1885, III, p. 292.

AUTRES ANTICOAGULANTS INDIRECTS

Atropine.

- DOYON et KAREFF, *Biol.*, 1904, p. 192, 421 ; 1905, p. 433, 444.
Journ. de Physiol., 1906, p. 227-235.
Biol., 1908, p. 127, 361.
Acad. Sc., 1908, CXLVI, p. 191.
Biol., 1910, p. 230, 294.
Acad. Sc., 1910, CL, p. 348.
Biol., 1911, p. 463.
DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, 463.
GLEYS, *Biol.*, 1904, p. 215.

Hyoscyamine.

- DOYON et KAREFF, *Journ. d. Physiol.*, 1906, p. 235.

Morphine.

- PUGLIESE, *Bolett. d. Sc. med. di Bologna*, 1900, XI.

Extrait de gui.

- DOYON et GAUTIER, *Biol.*, 1909, p. 547, 567, 719.

Crépitine.

- DOYON, *Biol.*, 1910, p. 252.

Curare.

- DOYON, *Biol.* 1908, p. 1113.

Abrine et ricine.

- DELEZENNE, *Montpellier méd.*, 1898, p. 698 (note).

Toxines microbiennes.

- ATHANASIU, CARVALLO, CHARRIN, *Biol.*, 1896, 860.
DELEZENNE, *Arch. de Physiol.*, 1898, p. 510.
SALVIOLI, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1894, p. 307.

Ferments solubles.

- ALBERTONI, *Med. Centralbl.*, 1878, p. 641.
CONTEJEAN, *Biol.*, 1894, p. 833.
DASTRE et FLORESCO, *Biol.*, 1897, p. 847.
DELEZENNE, *Arch. de Physiol.*, 1898, p. 510.
HILDEBRANDT, *Virchows Arch.*, 1890, p. 1.

SALVIOLI, *Arch. per le Sc. med.*, IX, n° 12.
Centralbl. f. die med. Wissensch., 1885, p. 913.

Lait.

CAMUS, *Biol.*, 1900, p. 787; 1901, p. 843.

Bile.

DOYON, *Biol.*, 1910, p. 210.
DOYON et GAUTIER, *Biol.*, 1909, p. 428, 593, 727, 859.
DOYON, *Journ. de Physiol.*, 1910, p. 197-201.

Sérums.

DELEZENNE, *Biol.*, 1896, p. 42.
GLEYS, *Biol.*, 1896, p. 759.
HAYEM, *Du sang.....* Paris, 1889.
Biol., 1894, p. 296.
MOSSO, *Arch. ital. Biol.*, 1883, p. 142; 1888, p. 139.

Venins.

ALBERTONI, *Lo Sperimentale*, 1879, p. 142.
DELEZENNE, *Arch. de Physiol.*, 1898, p. 510.
MARTIN, *Journ. of Physiol.*, 1894, p. 380.
PHISALIX, *Biol.*, 1899, p. 834, 865, 779.
STEPHENS et MYERS, *Journ. of Physiol.*, XXIII, p. 1 (Physiol. soc.).
WALL, *Indian snake poisons*, London, 1883.

Eau distillée.

DOYON, *Biol.*, 1902, 8 avril.

Extraits d'organes.

ABELOUS et BILLARD, *Biol.*, 1897, p. 991; 1898, p. 86.
BILLARD, Th. méd., Toulouse, 1897-1898.
BILLARD et DECHAMERE, *Biol.*, 1910, p. 520.
CONTEJEAN, *Biol.*, 1896, p. 752.
DASTRE et FLORESCO, *Biol.*, 1898, p. 20.
DELEZENNE, *Biol.*, 1897, p. 42, 228.
Arch. de Physiol., 1808, p. 510.
GROTH, Th. méd. Dorpat, 1884.
HEIDENHAIN, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1891, p. 209.
LILJENFELD, *Du Bois Reymonds Arch.*, 1892, p. 115, 167, 550.
LOEB, *Hofm. Beitr.*, 1905, IV, p. 471.
ROGER, *Arch. de méd. expér.*, 1911, p. 37.
Biol., 1911, p. 553.

WOOLDRIDGE, *Proceed. of the Roy. Soc.*, 1886.

Die Gerinnung des Bl., Leipzig, 1891.

Dérivés des albuminoïdes.

NAUCK, *Th. méd.*, Dorpat, 1886.

NOLF, *Arch. intern. de Physiol.*, 1910, p. 404-456.

Immunisation contre la peptone par d'autres substances.

ABELOUS et BILLARD, *Biol.*, 1898, p. 212 (suc hépatique crustacés).

CAMUS, *Biol.*, 1900, p. 787 (lait).

CONTEJEAN, *loc. cit.*, passim (extraits d'organes).

DELEZENNE, *loc. cit.*, passim (extraits d'organes).

DASTRE et FLORESCO, *Biol.*, 1898, p. 457 (sels, bile, urine).

DOYON, *Biol.*, 1909, p. 393 (atropine), 924 (bile).

DOYON et GAUTIER, *Biol.*, 1909, p. 719 (gui).

GLEY, *Biol.*, 1897, p. 243 (sang de lapin).

PHISALIX, *Biol.*, 1899, p. 865 (venins, sangsues).

Action de la congélation.

DOYON, *Biol.*, 1910, p. 486, 570.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 341.

C. R. Ac. Sc., 13 mars 1911.

Circulations avec solutions salines.

DOYON, *Biol.*, 1910, p. 340, 395.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 92, 115, 175, 232.

C. R. Ac. Sc., 16 et 30 janvier 1911.

Passage du sang normal.

DOYON, *Biol.*, 1910, p. 670, 752.

C. R. Ac. Sc., 21 mars 1910.

Influence de la température et du vieillissement.

DOYON, MOREL et POLICARD, *Biol.*, 1911, p. 232.

TABLE DES MATIÈRES

Conditions de l'incoagulabilité du sang circulant	11
1° Défaut de fibrinogène	11
2° Substance anticoagulante	14
Substance anticoagulante d'origine hépatique	15
1° Evolution de la question	15
2° Questions en suspens	16
A. — Substances capables de provoquer la formation d'anti- thrombine	20
B. — Sécrétion de l'antithrombine sous la seule influence du sang artériel normal	28
C. — Réaction du foie <i>post mortem</i>	33
D. — Influence de la congélation	38
E. — Entraînement de l'antithrombine par des circula- tions de solutions salines à travers le foie	43
F. — Extraction de l'antithrombine du foie broyé	50
G. — Nature de l'antithrombine hépatique	58
H. — Extraction de l'antithrombine du sang peptoné et du sang atropiné	59
I. — Rapprochement avec l'hirudine	62
J. — Existence générale et répartition de l'antithrombine dans l'organisme	65
Conclusions	67
Bibliographie	71

